

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-243838

(43)Date of publication of application : 31.08.1992

(51)Int.Cl.

A61K 45/00
A61K 9/00
A61K 31/215
A61K 31/225
A61K 31/265
A61K 31/365
C07D309/30

(21)Application number : 03-154806

(22)Date of filing : 26.06.1991

(71)Applicant : MERCK & CO INC

(72)Inventor : ALBERTS ALFRED W
LUI CHUNG Y
REPTA ARNOLD J
SCOLNICK EDWARD M

(30)Priority

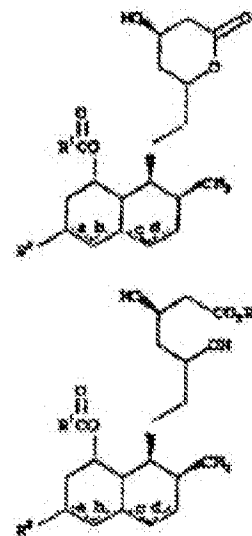
Priority number : 90 544288 Priority date : 26.06.1990 Priority country : US

(54) PROMOTION OF LOWERING OF PLASMA CHOLESTEROL LEVEL

(57)Abstract:

PURPOSE: To promote lowering of plasma cholesterol level by administering HMG-CoA reductase inhibitor while carrying out time control.

CONSTITUTION: Therapeutically effective amount of HMG-CoA reductase inhibitor, preferably a compound of formula I or formula II [R1 is a substitutable 1-10C alkyl or 3-8C cycloalkyl; R2 is methyl, a substitutable 1-10C alkyl, a 1-5C alkoxy carbonyl or OH; R3 is H or substitutable 1-5C alkyl or 2,3- dihydroxypropyl; (a) to (d) are each single bond or one of them is double bond or both of (a) and (c) or both of (b) and (d) are double bond], e.g. 7-[1,2,6,7,8,8 a,(R)-hexahydro-2(S), 6(R)-dimethyl-8(S)-(2,2-dimethylbutyryloxy) naphthalenyl-1(S)]-3(R),5(R) dihydroxyheptanoic acid is administered while carrying out time control. The medicine is preferably used in the form of a sustained release pharmaceutical preparation containing hydroxypropyl methyl cellulose in addition to the inhibitor.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-243838

(43) 公開日 平成4年(1992)8月31日

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F 1	技術表示箇所
A 6 1 K 45/00		8415-4C		
9/00		F 7329-4C		
31/215	A B X	8413-4C		
31/225	A E D	8413-4C		
31/265		8413-4C		

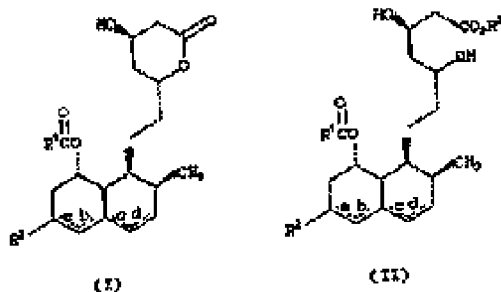
審査請求 未請求 請求項の数30(全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-154806	(71) 出願人	390023526 メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド MERCK & COMPANY INC OPERATED アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 126
(22) 出願日	平成3年(1991)6月26日	(72) 発明者	アルフレッド ダブリュ. アルバーツ アメリカ合衆国、08540 ニュージャージ イ、プリンストン、セイヤー ドライブ 184
(31) 優先権主張番号	5 4 4 2 8 8	(74) 代理人	弁理士 岡部 正夫 (外6名) 最終頁に続く
(32) 優先日	1990年6月26日		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		

(54) 【発明の名称】 血漿コレステロールレベルの低下増進方法

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 式



〔上記式中：R¹ はC₁₋₁₀アルキル、置換C₁₋₁₀アルキルなど；R² はメチル、置換C₁₋₁₀アルキルなど；R³ は水素、C₁₋₅アルキルなど；a, b, c 及びdは各々単結合を表すか又はa, b, c 及びdのうち1つは二重結合を表すか又はa 及びc 双方もしくはb 及びd 双方は二重結合を表す〕

又はその薬学上許容される塩から選択されるHMG-C o Aレダクターゼ阻害剤及びヒドロキシプロピルメセルロースからなる医薬組成物及びそれを用いての血

漿コレステロールレベルの低下を増進するための方法。

【効果】 血漿コレステロールレベルの相対的又は改善的減少を意外にも示し、更に慣用的急速放出剤形の経口投与が利用された場合における同様のパラメーターと比較して対象の血流中で循環するHMG-C o Aレダクターゼ阻害剤の量を有意に減少させる。

(2)

特開平4-243838

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 血漿コレステロールレベルの低下をそれが必要な対象において高めるための方法であって、血漿コレステロールレベルの相当的又は改善的減少を示し、更に慣用的急速放出剤形の経口投与と比較した場合に対象の血流中で循環するHMG-C_oAレダクターゼ阻害剤の量を有意に減少させるように、上記対象に無毒性の治療上有効量のHMG-C_oAレダクターゼ阻害剤を時間制御投与することからなる方法。

【請求項2】 時間制御投与が6～24時間にわたる使用環境へのHMG-C_oAレダクターゼ阻害剤の継続的導入である、請求項1記載の方法。

【請求項3】 無毒性の治療上有効量のHMG-C_oAレダクターゼ阻害剤の時間制御投与が使用環境中への治療活性成分の制御放出のためにドラッグデリバリー装置を用いて行われる、請求項2記載の方法。

【請求項4】 ドラッグデリバリー装置が拡散制御システム、浸透装置、溶解制御マトリックス及び侵食/分解性マトリックスからなる群より選択される、請求項3記載の方法。

【請求項5】 ドラッグデリバリー装置が：

- (a) (a) 拡散水溶性HMG-C_oAレダクターゼ阻害剤及び
 - (b) 浸透性有効剤
- からなるコア組成物；並びに
- (B) 上記コア組成物を包囲しかつ
 - (i) 水に浸透性であるが但し溶質に実質上非浸透性であるポリマー物質及び
 - (ii) (i) 及び(ii)の総重量に対して0.1～75重量%の全体に分散された
- 少なくとも1種の水浸出性孔形成添加剤から製造される非水溶性壁；又は
- (C) 上記コア組成物を包囲しかつコア組成物に実質上非浸透性で使用環境下における外液の通過に対して浸透性である半浸透性物質から製造される実質上無孔の非水溶性壁（前記壁は非水溶性壁から治療剤放出用の手段を有する）；からなる、請求項4記載の方法。

【請求項6】 ドラッグデリバリー装置のコア組成物が：

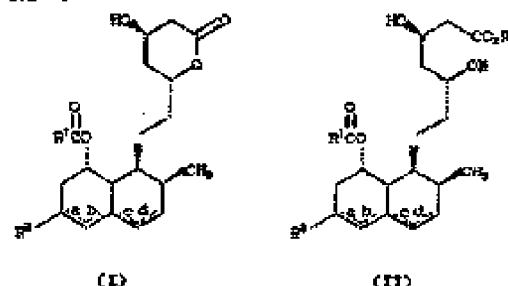
- (a) 非水溶性非拡散性荷電樹脂及び
- (b) 上記樹脂と同様の荷電を有する拡散水溶性イオン化HMG-C_oAレダクターゼ阻害剤からなる、請求項5記載の方法。

【請求項7】 ドラッグデリバリー装置のコア組成物が：

- (a) (i) 全体に分散された少なくとも1種の孔形成添加剤を含有する非水溶性コートで包囲され又は(ii)マトリックス基質に分散された溶解度調節剤及び
- (b) 拡散水溶性HMG-C_oAレダクターゼ阻害剤からなる、請求項5記載の方法。

【請求項8】 HMG-C_oAレダクターゼ阻害剤下記構造式 (I) 及び(II)の化合物：

【化1】



- （上記式中：R¹ は(1) C₁₋₁₀アルキル
 (2) 置換C₁₋₁₀アルキル（1以上の置換基は：
 (a) ヒドロキシ
 (b) C₁₋₆ アルコキシカルボニル
 (c) C₁₋₆ アシルオキシ
 (d) C₃₋₈ シクロアルキル
 (e) フェニルである）
 (3) C₃₋₈ シクロアルキルである；R² は(1) メチル
 (2) 置換C₁₋₁₀アルキル（置換基は：
 (a) ヒドロキシ
 (b) C₁₋₆ アシルオキシである）
 (3) C₁₋₆ アルコキシカルボニル
 (4) ヒドロキシである；R³ は(1) 水素
 (2) C₁₋₆ アルキル
 (3) 置換C₁₋₆ アルキル（置換基は：
 (a) フェニル
 (b) ジメチルアミノ
 (c) アセチルアミノである）
 (4) 2, 3-ジヒドロキシプロピルである；a, b, c及びdは各々単結合を表すか又はa, b, c及びdのうち1つは二重結合を表すか又はa及びc双方もしくはb及びd双方は二重結合を表すが、但しaが二重結合である場合にR² はメチル、置換C₁₋₁₀アルキル又はC₁₋₆アルコキシカルボニルである）又はその薬学上許容される塩である、請求項1記載の方法。
- 【請求項9】 R¹ はC₁₋₁₀アルキルである；R² はメチル又はヒドロキシである、請求項8記載の方法。
- 【請求項10】 HMG-C_oAレダクターゼ阻害剤が：
 (1) 7-[1, 2, 6, 7, 8, 8a (R)-ヘキサヒドロ-2 (S), 6 (R)-ジメチル-8 (S)-(2, 2-ジメチルブチリルオキシ)ナフタレニル-1 (S)]-3 (R), 5 (R)-ジヒドロキシヘプタン酸；
 (2) 7-[1, 2, 6, 7, 8, 8a (R)-ヘキサヒドロ-2 (S), 6 (R)-ジメチル-8 (S)-(2 (S)-メチルブチリルオキシ)ナフタレニル-1 (S)]-3 (R), 5 (R)-ジヒドロキシヘプタン

(3)

特開平4-243838

3

4

酸；

(3) 7-[1, 2, 6, 7, 8, 8a(R)-ヘキサヒドロ-2(S)-メチル-6(R)-ヒドロキシ-8(S)-(2(S)-メチルブチリルオキシ)ナフタレニル-1(S)]-3(R), 5(R)-ジヒドロキシヘプタン酸；及び

(4) 7-[1, 2, 6, 7, 8, 8a(R)-ヘキサヒドロ-2(S)-メチル-6(S)-ヒドロキシ-8(S)-(2(S)-メチルブチリルオキシ)ナフタレニル-1(S)]-3(R), 5(R)-ジヒドロキシヘプタン酸；からなる群より選択される、請求項9記載の方法。

【請求項11】 HMG-CoAレダクターゼ阻害剤が：

(1) 6(R)-[2-[8(S)-(2(S)-メチルブチリルオキシ)-2(S), 6(R)-ジメチル-1, 2, 6, 7, 8, 8a(R)-ヘキサヒドロナフタル-1(S)]エチル]-4(R)-ヒドロキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン；及び

(2) 6(R)-[2-[8(S)-(2, 2-ジメチルブチリルオキシ)-2(S), 6(R)-ジメチル-1, 2, 6, 7, 8, 8a(R)-ヘキサヒドロナフタル-1(S)]エチル]-4(R)-ヒドロキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン；からなる群より選択される、請求項9記載の方法。

【請求項12】 a) 請求項8記載の化合物から選択されるHMG-CoAレダクターゼ阻害剤及び

b) メトセルK15M、メトセルE5、メトセルE4M又はそれらの組合せから選択されるヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる徐放性医薬組成物。

【請求項13】 HMG-CoAレダクターゼ阻害剤が単位投薬量の4~17重量%、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが19~43重量%である、請求項12記載の組成物。

【請求項14】 HMG-CoAレダクターゼ阻害剤が単位投薬量の約16~17重量%、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約28~34重量%である、請求項13記載の組成物。

【請求項15】 ヒドロキシプロピルメチルセルロースが：

a) 約20~21重量%のメトセルE5及び約8~9重量%のメトセルK15M；

b) 約8~9重量%のメトセルE5及び約24~25重量%のメトセルK15M；又は

c) 約33~34重量%のメトセルK15M；から選択される、請求項14記載の組成物。

【請求項16】 約16~17重量%のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤、28~34重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、47~52重量%の希釈剤、

0.01~0.02重量%の酸化防止剤、1.9~2.1重量%の結合剤及び約1重量%の増粘剤からなる、請求項14記載の組成物。

【請求項17】 HMG-CoAレダクターゼ阻害剤がロバスタチンである、請求項15記載の組成物。

【請求項18】 (a) 約16~17重量%のロバスタチン、約20~21重量%のメトセルE5及び約8~9重量%のメトセルK15M；

(b) 約16~17重量%のロバスタチン、約8~9重量%のメトセルE5及び約24~25重量%のメトセルK15M；又は

(c) 約16~17重量%のロバスタチン及び約33~34重量%のメトセルK15M；から選択される、請求項17記載の組成物。

【請求項19】 約16~17重量%のロバスタチン、47~48重量%のラクトース、4.0~4.2重量%のアピセルPH101、0.010~0.020重量%のブチル化ヒドロキシアニソール、20.5~20.7重量%のメトセルE5、8.2~8.4重量%のメトセルK15M、1.9~2.1重量%のクルセルKF及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムからなる、請求項18記載の徐放性医薬組成物。

【請求項20】 約16~17重量%のロバスタチン、39~40重量%のラクトース、8.2~8.4重量%のアピセルPH101、0.010~0.020重量%のブチル化ヒドロキシアニソール、8.2~8.4重量%のメトセルE5、24.7~24.9重量%のメトセルK15M、1.9~2.1重量%のクルセルKF及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムからなる、請求項18記載の徐放性医薬組成物。

【請求項21】 約16~17重量%のロバスタチン、31~32重量%のラクトース、16.4~16.6重量%のアピセルPH101、0.010~0.020重量%のブチル化ヒドロキシアニソール、33~34重量%のメトセルK15M、1.9~2.1重量%のクルセルKF及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムからなる、請求項18記載の徐放性医薬組成物。

【請求項22】 HMG-CoAレダクターゼ阻害剤が単位投薬量の約4~12重量%、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約19~43重量%である、請求項13記載の組成物。

【請求項23】 ヒドロキシプロピルメチルセルロースが：

(a) 約38~40重量%のメトセルK15M；

(b) 約19~20重量%のメトセルE4M；

(c) 約42~43重量%のメトセルK15M；から選択される、請求項22記載の組成物。

【請求項24】 HMG-CoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンである、請求項23記載の組成物。

【請求項25】 (a) 約4~5重量%のシンバスタチン

(4)

特開平4-243838

5

及び約1.9~2.0重量%のメトセルE 4M;

(b) 約4~5重量%のシンバスタチン及び3.8~4.0重量%のメトセルK 1.5M;

(c) 約1.1~1.2重量%のシンバスタチン及び約1.9~2.0重量%のメトセルE 4M;

(d) 約1.1~1.2重量%のシンバスタチン及び4.2~4.3重量%のメトセルK 1.5M;

(e) 約7~8重量%のシンバスタチン及び3.9~4.0重量%のメトセルK 1.5M;又は

(f) 約7~8重量%のシンバスタチン及び1.9~2.0重量%のメトセルE 4M;から選択される、請求項24記載の組成物。

【請求項26】 約4~1.2重量%のシンバスタチン、1.9~4.3重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、3.4~6.6重量%の希釈剤、3~4.2重量%の酸化防止剤/安定剤、約2重量%の結合剤及び約1重量%の滑沢剤からなる、請求項24記載の組成物。

【請求項27】 約5重量%のシンバスタチン、約6.1~6.2重量%のラクトース、約5重量%のアピセルPH 101、約3~4重量%の酸化防止剤/安定剤、約1.9~2.0重量%のメトセルE 4M、約1.9~2.1重量%のクルセルKF及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムからなる、請求項24記載の徐放性医薬組成物。

【請求項28】 約5重量%のシンバスタチン、約4.2~4.3重量%のラクトース、約5重量%のアピセルPH 101、約3~4重量%の酸化防止剤/安定剤、約3.8~4.0重量%のメトセルK 1.5M、約1.9~2.1重量%のクルセルLF及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムからなる、請求項24記載の徐放性医薬組成物。

【請求項29】 約1.1~1.2重量%のシンバスタチン、約5.3~5.5重量%のラクトース、約5~6重量%のアピセルPH 101、約4~5重量%の酸化防止剤/安定剤、約1.9~2.0重量%のメトセルE 4M、約1.9~2.1重量%のクルセルLF及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムからなる、請求項24記載の徐放性医薬組成物。

【請求項30】 約1.1~1.2重量%のシンバスタチン、約2.8~3.0重量%のラクトース、約5~6重量%のアピセルPH 101、約4~5重量%の酸化防止剤/安定剤、約4.2~4.3重量%のメトセルK 1.5M、約1.9~2.1重量%のクルセルLF及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムからなる、請求項24記載の徐放性医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】 高コレステロール血症は西洋諸国における死亡及び不能の筆頭原因であるアテローム性動脈硬化症及び冠状動脈疾患に関する主要リスク因子の一つであることが知られている。

【0002】 しかしながら、HMG-CoAレダクター

6

ゼ酵素の阻害でコレステロール生合成を制限することにより機能する非常に活性な抗高コレステロール血症剤である薬剤が知られている。これらの薬剤としてはメバスタチン、ロバスタチン及びプラバスタチンのような天然発酵産物並びにシンバスタチンのような半合成親縁体がある。

【0003】 活性剤としてロバスタチンを含むメバコア(MEVACOR (商標))及び活性剤としてシンバスタチンを含むゾコア(ZOCOR (商標))が抗高コレステロール血症剤として使用のため現在市販されている。有害作用の発生を減少すると予想される有効投薬量の低下は、これらの薬物が高コレステロール血症の生涯治療計画に関して極めて有益となるかどうかに関係している。

【0004】 抗高コレステロール血症剤はヒトにおいて動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、家族性高コレステロール血症及び類似疾患の治療に有用である。それらはカプセル、錠剤、注射剤等の形で経口又は非経口投与される。経口ルートを用いることが通常望ましい。用量はヒト患者の年齢、高コレステロール血症の重症度、体重及び他の条件に応じて様々であるが、但し成人の1日量は約2~2000mg(好ましくは10~100mg)の範囲内であり、これは2~4回に分けて投与してもよい。更に高い用量でも必要に応じて用いられることが好ましい。

【0005】 制御された又は持続化された放出技術を用いた場合、所定1日投薬量の1回投与でピーク薬物血漿レベルを低下しながら相対的又は改善的治療効果を発揮するように長時間(即ち6~24時間)にわたり薬物を患者に放出できる。応答は、肝臓がこれら抗高コレステロール血症剤の作用部位であるため吸収された薬物の改善された肝臓抽出により行われるようである。このアプローチのもう1つの利点は循環薬物に伴う副作用の潜在的減少である。

【0006】 治療活性剤の徐放用の制御デリバリー装置は当業界で周知である。通常、これらの装置は拡散制御システム、浸透分配装置、溶剤制御マトリックス又は侵食/分解性マトリックスとして特微付けられる。

【0007】 米国特許第3,538,214号明細書では、活性成分含有錠剤コアが胃腸管内の外液に可溶性のフィルム改質剤を含有した非水溶性コーティングで包囲された拡散制御装置について開示している。

【0008】 放出手段を有する不溶半浸透性壁で封入された活性剤及び浸透有効溶質のコア組成物である浸透装置の例が米国特許第3,845,770号及び第3,916,899号明細書に記載されている。これらタイプのデリバリー装置に関する多数の修正がそれらの放出特性を改善しようとする努力の結果当業界で記載されてきた。米国特許第4,256,108号、第4,160,452号、第4,200,098号、第4,285,9

(5)

特開平4-243838

7

87号、第4、327、725号及び第4、612、008号明細書ではこのような改善されたデリバリー装置について開示している。

【0009】米国特許第4、851、228号明細書及び1987年7月15日付で出願された同時係属米国特許出願第73、781号明細書では、溶媒及び外液の双方に実質上浸透性である封入制御多孔壁物質で包囲された浸透活性組成物の内部コア区域を含むシステムについて開示している。これらのシステムは広範囲の治療活性剤に関する浸透分配装置である。1989年5月1日付で出願された同時係属米国特許出願第348、099号明細書では、ドラッグデリバリー装置内に含有された制御放出溶解モジュレーターの影響下で制御されるこのようなデリバリーシステムについて開示している。米国特許第4、795、644号明細書でもドラッグデリバリー装置内に含有された非水溶性非拡散性荷電樹脂の影響下で制御されるこのようなデリバリーシステムについて開示している。

【0010】米国特許第4、755、180号明細書では有益剤及びその有益剤の溶解度を調節するポリマーコート浸透有効溶質を含有した投薬形について開示している。

【0011】拡散制御及び浸食/分解性装置に関する多数の例は、制御ドラッグデリバリー：基礎及び応用、第2版、J. R. ロビンソン及びV. H. L. リー編集、マーセル・デッカー社、ニューヨーク及びパースル、1987年 (Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications, 2nd Edition, J.R. Robinson and V.H. L. Lee, Eds., Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 1987) 及び制御ドラッグデリバリー：基本概念、第I及びII巻、S. D. ブランク編集、CRCプレス社、ボカ・レートン、FL, 1983年 (Controlled Drug Delivery: Basic Concepts, Vols I and II, S. D. Brunk, Ed., CRC Press Inc., Boca Raton, FL, 1983) で詳細に記載されている。

【0012】本発明は血漿コレステロールレベルの低下をそれが必要な対象において高めるための方法に関し、その場合において上記対象に無毒性の治療上有効量のHMG-COAレダクターゼ阻害剤を時間制御投与するが、その方法によれば血漿コレステロールレベルの相対的又は改善的減少を意外にも示し、更に対象の血流中で循環するHMG-COAレダクターゼ阻害剤の量を有意に減少させ、それにより慣用的急速放出剤の投与が利用された場合における同様のパラメーターと比較して阻害剤に対する対象の末梢又は非肝臓接触を少なくすることができる。

【0013】本発明の一態様は、使用環境への治療活性成分の制御放出用にドラッグデリバリー装置を利用して対象に無毒性の治療上有効量のHMG-COAレダクターゼ阻害剤を時間制御投与することからなる、血漿コレ

8

ステロールレベルの低下をそれが必要な対象において高めるための方法に関する。

【0014】ここで用いられる“時間制御投与”という表現は、広義には6〜24時間にわたる使用環境中への活性形又はプロドラッグ形におけるHMG-COAレダクターゼ阻害剤の制御放出を意味する。治療有効量のHMG-COAレダクターゼ阻害剤の時間制御投与は当業者に公知の様々な製剤操作で行える。それらの操作には拡散制御システム、浸透装置、溶解制御マトリックス及び浸食/分解性マトリックスがあるが、但しこれがすべてではない。

【0015】本方法で用いられるドラッグデリバリー装置の1クラスとしては、(A) (a) 拡散水溶性HMG-COAレダクターゼ阻害剤及び浸透性有効剤からなるコア組成物並びに (B) コア組成物を包囲しかつ (1) 水に浸透性であるが但し溶質に実質上非浸透性であるポリマー物質及び (ii) (i) 及び (ii) の総重量に対して0.1〜75重量%の全体に分散された少なくとも1種の水浸出性孔形成添加剤から製造される非水溶性壁又は (C) 上記コア組成物を包囲しかつコア組成物に実質上非浸透性で使用環境下における外液の通過に対して浸透性である半浸透性物質から製造される実質上無孔の非水溶性壁 (前記壁は非水溶性壁から治療剤放出用の手段を有する) からなるドラッグデリバリー装置がある。

【0016】このクラスのドラッグデリバリー装置の例は、ドラッグデリバリー装置のコア組成物が (a) 非水溶性非拡散性荷電樹脂及び (b) 上記樹脂と同様の荷電を有する拡散水溶性イオン化HMG-COAレダクターゼ阻害剤からなる装置である。

【0017】このクラスのドラッグデリバリー装置の例として、ドラッグデリバリー装置のコア組成物が (a) (i) 全体に分散された少なくとも1種の孔形成添加剤を含有する非水溶性コートで包囲され又は (ii) マトリックス基質に分散された溶解度調節剤及び (b) 拡散水溶性HMG-COAレダクターゼ阻害剤からなる装置もある。

【0018】本発明の第二態様は：

a) HMG-COAレダクターゼ阻害剤及び
b) メトセル (Methocel) K15M, E5, E4M, K4M, K100M及びK100LV又はそれらの組合せのようなヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる徐放性医薬組成物に関する。この態様の例は、HMG-COAレダクターゼ阻害剤が下記のような式 (I) 及び (II) の化合物であって、ヒドロキシプロピルメチルセルロースがメトセルK15M、メトセルE5、メトセルE4M又はそれらの組合せから選択される組成物である。もう1つの本発明の例は、HMG-COAレダクターゼ阻害剤が単位投与量の4〜17重量%、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが19〜43重量%である組成物である。

(6)

特開平4-243838

9

【0019】1クラスにおいて、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤が単位投与量の約16~17重量%、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが28~34重量%である組成物がある。更にこのクラスの例としてヒドロキシプロピルメチルセルロースが：

a) 約20~21重量%のメトセルE5及び約8~9重量%のメトセルK15M；

b) 約8~9重量%のメトセルE5及び約24~25重量%のメトセルK15M；又は

c) 約33~34重量%のメトセルK15M；から選択される組成物がある。具体的には、このクラスの例は：

(a) 約16~17重量%のロバスタチン、約20~21重量%のメトセルK15M；

(b) 約16~17重量%のロバスタチン、約8~9重量%のメトセルE5及び約24~25重量%のメトセルK15M；又は

(c) 約16~17重量%のロバスタチン及び約33~34重量%のメトセルK15M；から選択される組成物である。

【0020】第二クラスにおいて、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤が単位投与量の約4~12重量%、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約19~43重量%である組成物がある。更にこのクラスの例として、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが：

(a) 約38~40重量%のメトセルK15M；

(b) 約19~20重量%のメトセルE4M；又は

(c) 約42~43重量%のメトセルK15M；から選択される組成物がある。具体的には、このクラスの例は：

(a) 約4~5重量%のシンバスタチン及び約19~20重量%のメトセルE4M；

(b) 約4~5重量%のシンバスタチン及び38~40重量%のメトセルK15M；

(c) 約11~12重量%のシンバスタチン及び約19~20重量%のメトセルE4M；

(d) 約11~12重量%のシンバスタチン及び42~43重量%のメトセルK15M；

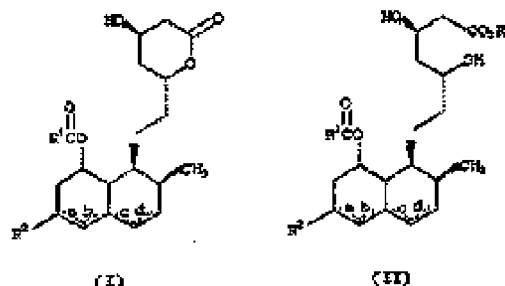
(e) 約7~8重量%のシンバスタチン及び39~40重量%のメトセルK15M；又は

(f) 約7~8重量%のシンバスタチン及び19~20重量%のメトセルE4M；から選択される組成物である。

【0021】本方法で利用されるHMG-CoAレダクターゼ阻害剤としては下記構造式(I)及び(II)で示される化合物：

【化2】

10



(I)

(II)

【上記式中：R¹ は(1) C₁₋₁₀アルキル

(2) 置換C₁₋₁₀アルキル（1以上の置換基は：

(a) ヒドロキシ

(b) C₁₋₆アルコキシカルボニル

(c) C₁₋₆アシルオキシ

(d) C₁₋₆シクロアルキル

(e) フェニルから選択される)

(3) C₁₋₆シクロアルキルである；R² は(1) メチル

(2) 置換C₁₋₁₀アルキル（置換基は：

(a) ヒドロキシ

(b) C₁₋₆アシルオキシから選択される)

(3) C₁₋₆アルコキシカルボニル

(4) ヒドロキシである；R³ は(1) 水素

(2) C₁₋₆アルキル

(3) 置換C₁₋₁₀アルキル（置換基は：

(a) フェニル

(b) ジメチルアミノ

(c) アセチルアミノから選択される)

(4) 2, 3-ジヒドロキシプロピルである；a, b, c及びdは各々単結合を表すか又はa, b, c及びdのうち1つは二重結合を表すか又はa及びc双方もしくはb及びd双方は二重結合を表すが、但しaが二重結合である場合にR² はメチル、置換C₁₋₁₀アルキル又はC₁₋₆アルコキシカルボニルである]又はその薬学上許容される塩がある。

【0022】構造式(I)及びR³ が水素以外である構造式(II)で示される化合物は橋接部分のプロドラッグ形、即ちR³ が水素である構造式(II)で示される化合物として記載されてきた。

【0023】これらHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の1クラスは：R¹ がC₁₋₁₀アルキルである；

R² が(1) メチル又は

(2) ヒドロキシである；式(I)又は(II)の化合物である。

【0024】このクラスの化合物の例は：

(1) 7-[1, 2, 6, 7, 8, 8a(R)-ヘキサヒドロ-2(S), 6(R)-ジメチル-8(S)-(2, 2-ジメチルブチリルオキシ)テトラヒドロ-1(S)]-3(R), 5(R)-ジヒドロキシヘプタン酸；

(2) 7-[1, 2, 6, 7, 8, 8a(R)-ヘキサヒ

(7)

特開平4-243838

11

12

ドロ-2 (S), 6 (R) -ジメチル-8 (S) - (2 (S) -メチルブチリルオキシ) ナフタレニル-1 (S) -3 (R), 5 (R) -ジヒドロキシヘプタン酸;

(3) 7 - (1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) -ヘキサヒドロ-2 (S) -メチル-6 (R) -ヒドロキシ-8 (S) - (2 (S) -メチルブチリルオキシ) ナフタレニル-1 (S) -3 (R), 5 (R) -ジヒドロキシヘプタン酸; 及び

(4) 7 - (1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) -ヘキサヒドロ-2 (S) -メチル-6 (S) -ヒドロキシ-8 (S) - (2 (S) -メチルブチリルオキシ) ナフタレニル-1 (S) -3 (R), 5 (R) -ジヒドロキシヘプタン酸; 又はそれらの薬学上許容される塩、特にトリス (ヒドロキシメチル) メチルアンモニウム塩からなる群より選択される化合物である。

【0025】このクラスの化合物の例としては:

(1) 6 (R) - [2 - (8 (S) - (2 (S) -メチルブチリルオキシ) -2 (S), 6 (R) -ジメチル-1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) -ヘキサヒドロナフタル-1 (S)) エチル] -4 (R) -ヒドロキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン (一般名ロバスタチンとして知られる); 及び

(2) 6 (R) - [2 - (8 (S) - (2, 2-ジメチルブチリルオキシ) -2 (S), 6 (R) -ジメチル-1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) -ヘキサヒドロナフタル-1 (S)) エチル] -4 (R) -ヒドロキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン (一般名シンバスタチンとして知られる); からなる群より選択される化合物がある。

【0026】本方法で利用されるHMG-CoAレダクターゼ阻害剤は具体的に文献で記載された公知操作に従い製造されることが都合よい。例えば米国特許第4, 231, 938号、第4, 342, 767号、第4, 444, 784号及び第4, 346, 227号明細書はロバスタチン、シンバスタチン及びその開環ジヒドロキシ酸*

*並びにプラバスタチンについて開示している。

【0027】本発明の方法で利用できるドラッグデリバリー装置は、活性剤として前記HMG-CoAレダクターゼ阻害剤を利用することにより文献で具体的に開示された公知操作に従い製造されることが都合よい。例えば米国特許第3, 845, 770号、第3, 916, 899号、第4, 256, 108号、第4, 160, 452号、第4, 200, 098号、第4, 285, 987号、第4, 327, 725号、第4, 612, 008号、第4, 851, 228号及び第4, 795, 644号並びに1987年7月15日付で出願された同時係属米国特許出願第73, 781号、1989年5月1日付で出願された第348, 099号明細書

【0028】下記実施例は特許請求発明の方法及び本発明の方法で利用されるドラッグデリバリー装置の製造について説明するが、それらは特許請求の範囲で記載された発明を下記実施例に限定すると解釈されるわけではない。

【0029】実施例1

シンバスタチンの開環ジヒドロキシ酸であるHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の7 - (1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) -ヘキサヒドロ-2 (S), 6 (R) -ジメチル-8 (S) - (2, 2-ジメチルブチリルオキシ) ナフタレニル-1 (S) -3 (R), 5 (R) -ジヒドロキシヘプタン酸をアンモニウム塩として経口ポラス投薬 (急速放出) 又は24時間にわたる継続的胃内注入 (シミュレート制御放出) でイヌに投与した。双方のケースにおいて、各イヌは上記HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の28日間にわたる10mg/kg/日の投与を受けた。血漿コレステロールを全試験にわたり測定し、薬物処理レベルを各イヌにおいてコントロールコレステロールレベル (投与前) と比較した。上記HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の循環血漿レベルを各薬物投与期間の16日目に測定した。結果は表1で示されている。

【0030】表1: イヌにおける経口急速放出及び胃内注入後の血漿コレステロール及び阻害剤レベル

	血漿コレステロールの 平均最大減少率 (%, 平均値±SD)	ピーク循環血漿 薬物レベル (ng/ml, 平均値±SD)
急速放出	31	3575
胃内注入	60±4, 0	75±12, 5 ^b

* n=イヌ1匹

n=イヌ4匹

【0031】前記HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の胃内注入 (シミュレート制御放出) がコレステロールレベルを改善低下し、急速放出投与と比較した場合に薬物の循環レベルを減少させることは結果 (表1) から明ら

かである。

【0032】実施例2

実施例1と同じHMG-CoAレダクターゼ阻害剤を経口ポラス投薬 (乾燥充填カプセル、急速放出) 又は経

(8)

特開平4-243838

13

14

口制御放出製剤としてイヌに投与した。双方のケースにおいて、各イヌは全1日量100mgで前記HMG-C_oAレダクターゼ阻害剤の投与を受けた。下記実施例3で製造されるような樹脂調節浸透ドラッグデリバリー装置は6～10時間にわたり薬物をインビトロで制御放出した。血清コレステロールを全試験にわたり測定し、薬物*

*処理レベルを各イヌにおいてコントロールコレステロールレベル（投与前）と比較した。循環阻害剤レベルを各薬物投与期間の16日目に測定した。結果は表2で示されている。

【0033】表2：イヌにおける経口急速放出及び制御放出後の血清コレステロール及び血漿薬物レベル

イヌNo.	血清コレステロールの減少率%		ピーク循環血漿薬物レベル (ng/ml)	
	急速放出	制御放出	急速放出	制御放出
01	8	26	571	203
03	20	30	1946	213
37	24	44	249	273
66	8	23	565	127
81	22	40	652	113
84	16	20	989	187
85	15	35	3940	319

【0034】これらの結果（表2）は、前記HMG-C_oAレダクターゼ阻害剤の制御放出投与でコレステロール低下の一貫した改善を示し、慣用的急速放出経口ポラス投薬と比較した場合に循環薬物レベルを有意に減少させることを示している。

【0035】実施例3

HMG-C_oAレダクターゼ阻害剤7-（1, 2, 6, 7, 8, 8a（R）-ヘキサヒドロ-2（S）, 6（R）-ジメチル-8（S）-（2, 2-ジメチルブチリルオキシ）ナフタレニル-1（S））-3（R）, 5（R）-ジヒドロキシヘプタン酸トリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩、ダウエックス（Dowex）50X8-100及び負荷樹脂を含有した多数のドラッグデリバリーシステムを製造した。1:4, 13:3, 94:1, 97:0, 98:0, 0024比で濃げられた7-〔1, 2, 6, 7, 8, 8a（R）-ヘキサヒドロ-2（S）, 6（R）-ジメチル-8（S）-（2, 2-ジメチルブチリルオキシ）ナフタレニル-1（S））-3（R）, 5（R）-ジヒドロキシヘプタン酸トリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩：トロメタミン遊離塩基：マンニトール：ダウエックス50X8-100：ポリビニルピロリドン：ブチル化ヒドロキシアニソールを含有する湿潤顆粒を得た。乾燥した顆粒をステアリン酸マグネシウム（0.5%w/w）で滑沢化し、ストークス（Stokes）F-プレス打錠機の3/8"（0.95cm）標準凹形打錠ダイで305mgコア区画に圧縮した。次いで350μm厚微孔質コートをこれらのコアに適用した。アセチル含有率39%の酢酸セルロース54g及びアセチル含有率32%の酢酸セルロース18gをジクロロメタン/メタノール溶媒ブレンドに溶解した。これに水/メタノール溶媒ブレンドに溶解されたソルビトール52g及びポリエチレングリコール

400 14, 4gを加えた。複合溶液は約1:10:1.5比で水：メタノール：ジクロロメタンを含有していた。この溶液をユニグラット（Uni-Glat）流動層コーティング機でコア上にスプレーした。これらの装置から双方とも塩化ナトリウムで等張化された容量900mlの37℃, pH1, 2HCl緩衝液及びpH8, 0リン酸緩衝液中への7-〔1, 2, 6, 7, 8, 8a（R）-ヘキサヒドロ-2（S）, 6（R）-ジメチル-8（S）-（2, 2-ジメチルブチリルオキシ）ナフタレニル-1（S））-3（R）, 5（R）-ジヒドロキシヘプタン酸トリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩のインビトロ放出は50rpmで一定攪拌下USPディゾリューション・メソッド（USP Dissolution Method）#2装置を用いてモニターした。pH1, 2で評価された装置はヒト胃腸管の様々なpH条件をシミュレートするため4時間後にpH8媒体中に移した。HPLCを用いて薬物に関し調べた。7-〔1, 2, 6, 7, 8, 8a（R）-ヘキサヒドロ-2（S）, 6（R）-ジメチル-8（S）-（2, 2-ジメチルブチリルオキシ）ナフタレニル-1（S））-3（R）, 5（R）-ジヒドロキシヘプタン酸トリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩の放出は14時間以上も続き、ほぼ一定の割合で約70%が放出された。

【0036】実施例4

コア錠剤を実施例3で記載されたように製造したが、但しダウエックス50X8-100の代わりにアニオン系樹脂アンバーライト（Amberlite）1RP-64を用いた。コア（300mg）をストークスF-プレスの3/8"標準凹形打錠ダイで圧縮した。微孔質コーティングを流動層コーティング技術でコアに適用した。コーティング溶液は酢酸セルロース398-3054g, 酢酸セルロース320S 18g, ソルビトール52g及び

(9)

特開平4-243838

15

ポリエチレングリコール400 7.2gを含有した水：メタノール：塩化メチレン（1：10：15）共溶媒中で調製した。約370 μ m厚の微孔質壁を適用した。

【0037】実施例5

負荷電樹脂としてアンバーライトIRP-64を含有した多数のドラッグデリバリーシステムを下記のように製造する：各々1：4：4：2：1：0.003で混ぜられたHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の7-（1, 2, 6, 7, 8, 8a（R）-ヘキサヒドロ-2（S）, 6（R）-ジメチル-8（S）-（2, 2-ジメチルブチリルオキシ）ナフタレニル-1（S））-3（R）, 5（R）-ジヒドロキシヘプタン酸トリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩、トロメタミン、マンニトール、アンバーライトIRP-64、ポリビニルピロリドン及びブチル化ヒドロキシアニソールを含有する湿潤顆粒を得る。コア錠剤は単一ステーションストロークスF-プレスの3/8"標準凹形打錠ダイで300mg毎に乾燥顆粒を圧縮することにより製造する。次いで半浸透性壁をこれらのコアに適用する。アセチル含有率32%の酢酸セルロース18g及びアセチル含有率39%の酢酸セルロース54gをジクロロメタン/メタノール溶媒ブレンドに溶解する。これに水/メタノール溶媒ブレンドに溶解されたポリエチレングリコール400 20gを流動増強剤/可塑剤として加える。複合溶液は約1：10：15比で水：メタノール/ジクロロメタンを含有している。この溶液を市販ユニグラット流動層コーティング機でコアにスプレーする。100~200ミクロン厚の壁を適用する。径0.15mmの孔を半浸透性壁に浸けて、コア組成物に放出手段を形成する。

【0038】実施例6

多数のドラッグデリバリー装置をHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の7-（1, 2, 6, 7, 8, 8a（R）-ヘキサヒドロ-2（S）, 6（R）-ジメチル-8（S）-（2（S）-メチルブチリルオキシ）ナフタレニル-1（S））-3（R）, 5（R）-ジヒドロキシヘプタン酸トリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩及び負荷電不溶性樹脂アンバーライトIRP-64で製造する。各々1：4：4：2：1：0.003で混ぜられた7-（1, 2, 6, 7, 8, 8a（R）-ヘキサヒドロ-2（S）, 6（R）-ジメチル-8（S）-（2（S）-メチルブチリルオキシ）ナフタレニル-1（S））-3（R）, 5（R）-ジヒドロキシヘプタン酸トリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩、トロメタミン、マンニトール、アンバーライトIRP-64、ポリビニルピロリドン及びブチル化ヒドロキシアニソールを含有する湿潤顆粒を得る。コア区画は実施例3のように3/8"標準凹形打錠ダイで300mg毎に乾燥顆粒を圧縮することにより得る。次いで微孔質壁を適用する。アセチル含有率39%の酢酸セルロース3

16

6g及びアセチル含有率32%の酢酸セルロース36gをアセトン/メタノール溶媒ブレンドに溶解する。これにメタノールに溶解されたニコテンアミド54gを孔形成剤として及びポリエチレングリコール400 40gを流動増強剤/可塑剤として加える。この溶液をユニグラット流動層コーティング機でコアにスプレーし、100 μ m厚の微孔質壁を形成する。次いでこの微孔質壁を実施例5で記載されたように半浸透性壁でカバーし、径0.15mmの孔を微孔質及び半浸透性壁の双方で浸ける。

【0039】実施例7

多数のコア錠剤を実施例3で記載されたように製造する。これらのコアを実施例5で記載されたように0.15mm径の孔がある200 μ m厚の半浸透性壁でコートする。次いで該壁を1：25重量比で混ぜたポリビニルピロリドン及びソルビトールの水溶性混合物の100 μ m厚層でスプレーコートする。次いでこの層はアセチル含有率32%の酢酸セルロース、アセチル含有率39%の酢酸セルロース及びソルビトールの1：1：1ブレンドのジクロロメタン：メタノール：水溶液をスプレーコートすることにより100ミクロン厚微孔質壁でカバーする。ソルビトールは孔形成添加剤として配合する。

【0040】実施例8 治療剤ロバスタチン（6（R）-（2-（8（S）-（2（S）-メチルブチリルオキシ）-2（S）, 6（R）-ジメチル-1, 2, 6, 7, 8, 8a（R）-ヘキサヒドロナフタレニル-1（S））エチル）-4（R）-ヒドロキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン）含有マトリックスデリバリーシステムを用いた錠剤を下記ステップ順序で製造した：（所定量を用いて錠剤1000個を製造した）

1. ブチル化ヒドロキシアニソール（0.04g）をSD3A無水アルコール（12.6g）に溶解した；
2. 得られた溶液をアルコール対水の比率v/vが25/75となるような量の蒸留水と混ぜた；
3. クルセルLF（4.8g）をステップ2のアルコール/水混合物に分散した；
4. 下記粉末を逆風形ミキサーに連続的に加え、15分間ミックスした：ラクトース（115.2g）、ロバスタチン（40g）、アピセル101（10g）、メトセルE5（50g）、メトセルK15M（20g）；
5. ミキサー内で、ステップ3の溶液をステップ4の粉末ミックスに1.5~2分間かけて加えた；
6. 造粒を更に8~8.5分間続け、塊状粉末トレーを50℃で一晩乾燥した；7. 次いで乾燥顆粒を粉砕し、ステアリン酸マグネシウム（2.4g、#60メッシュスクリーンで篩分け）で滑沢化した；
8. 滑沢化顆粒を11/32インチ（0.87cm）パンチ及びダイを用いF-プレスで錠剤に圧縮した。放出間隔は放出率85%で約8時間であった。メトセル

(10)

特開平4-243838

17

18

E 5、K 15 M、E 4 M、K 4 M、K 100 M及びK 100 L Vのようなヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテルはダウ・ケミカル社 (Dow Chemical Company) から入手できる。この処方において他のすべての物質が市販されている。

*

*【0041】実施例9~10

治療剤ロベスタチン含有マトリックスデリバリーシステムを用いた錠剤を実施例8の操作に従い製造したが、但し組成に関して下記量に代えた：

	実施例9 (g)	実施例10 (g)
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.04	0.04
SD 3 A	18	20
クルセルLF	4.8	4.8
ラクトース	95.2	75.2
ロベスタチン	40	40
アピセル101	20	40
メトセルE 5	20	--
メトセルK 15 M	60	80
ステアリン酸マグネシウム	2.4	2.4

実施例9の処方14時間の放出間隔(85%)を有し、一方実施例10の場合は18時間で85%放出を示した。

【0042】実施例11

治療剤シンバスタチン(6(R)-[2-(8(S)-(2,2-ジメチルブチルオキシ)-2(S),6(R)-ジメチル-1,2,6,7,8,8a(R)-ヘキサヒドロナフチル-1(S)]エチル]-4(R)-ヒドロキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン)含有マトリックスデリバリーシステムを用いた錠剤を下記ステップ順序で製造した：(所定量を用いて錠剤1000個を製造した)

1. ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)(0.04g)をエタノール(20g)に溶解した；
2. アスコルビン酸(5.0g)及びクエン酸一水和物(2.50g)を水(60g)に溶解し、その水溶液をステップ1のエタノール溶液に攪拌しながら徐々に加えた；
3. シンバスタチン(10.0g)、微孔質セルロース(アピセルPH101)(10.0g)、ラクトース(126.46g)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPCLF-NF)(4.0g)及びヒドロキシプロピルメチルセルロースE4MCR(メトセルE4MCR)

(40.0g)を高剪断ミキサー内でブレンドした；

4. ステップ2の最終溶液をステップ3の粉末ミックスにミキシング下で加えた；

5. 湿潤顆粒を流動層乾燥により1時間乾燥した；

6. 次に乾燥顆粒を粉砕して大きな凝集塊を除去し、しかる後ステアリン酸マグネシウム(2.0g)とブレンドし、錠剤プレスを用いて圧縮した。

7. 得られた錠剤をユニグラッドカラムコーターによりHPMC(6cps)(1.65g)、HPC-LF-NF(1.65g)、二酸化チタン(1.50g)及び精製タルク(0.60g)でフィルムコートした。

放出間隔は放出率85%で約5時間であった。この実施例1及び実施例12~16におけるフィルムコーティングはシンバスタチンの放出を修正するために考えられたわけではない。本明細書及び特許請求の範囲全体にわたり、K15CR又はE4MCRのようなCR(制御放出)グレードメトセルがK15M又はE4Mのような非CRグレードの代わりに用いてよいと理解されるべきである。

【0043】実施例12~14

治療剤シンバスタチン含有マトリックスデリバリーシステムを用いた錠剤を実施例11の操作に従い製造したが、但し組成に関して下記量に代えた：

実施例12 実施例13 実施例14

	(量g)		
BHA	0.04	0.07	0.07
エタノール	20	35	35
アスコルビン酸	5.0	10.0	10.0
クエン酸一水和物	2.5	5.0	5.0
水	60	105	105
シンバスタチン	10.0	40.0	40.0
アピセルPH101	10.0	20.0	20.0
ラクトース	86.46	194.43	104.43
HPCLF-NF	4.0	7.0	7.0

	(11)		特開平4-243838
19		20	
メトセルE4MCR	—	70.0	—
メトセルK15MCR	80.0	—	160.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0	3.5	3.5
<u>コーティング</u>			
HPMC 6 cps	1.65	3.30	3.30
HPC-LF-NF	1.65	3.30	3.30
二酸化チタン	1.50	3.00	3.00
タルク	0.60	1.20	1.20

実施例12の処方は15時間の放出率（80％）を示し、実施例13の場合は8時間（80％）であり、実施例14は18時間（80％）を示した。
* 溶剤剤シンバスタチン含有マトリックスデリバリーシテムを用いた錠剤を実施例11の操作に従い製造するが、但し組成に関して下記量に代える：

【0044】実施例15～16

	* 実施例15 (g) 実施例16 (g)	
BHA	0.05	0.05
エタノール	25	25
アスコルビン酸	5.0	5.0
クエン酸一水和物	2.5	2.5
水	75	75
シンバスタチン	20.0	20.0
アビセルPH101	12.5	12.5
ラクトース	102.45	152.45
HPC-LF-NF	5.0	5.0
メトセルK15MCR	100.0	—
メトセルE4MCR	—	50.0
ステアリン酸マグネシウム	2.5	2.5
<u>コーティング</u>		
HPMC 6 cps	1.65	1.65
HPC-LF-NF	1.65	1.65
二酸化チタン	1.50	1.50
タルク	0.60	0.60

【0045】当業者であれば、他の希釈剤、酸化防止剤、結合剤及び溶剤剤が前実施例で具体的に記載された物質に代わり同等の結果で用いると認識するであろう。このような希釈剤の例はラクトース、リン酸二カルシウム、アビセル及びスクロースである。酸化防止剤／安定剤はBHA、BHT、アスコルビン酸及びクエン酸から選択してもよい。可能な結合剤の例は前ゼラチン化デンプン、PVP、セルロース、デンプンペースト及び

スクロースである。溶剤剤はステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素、ステアリン酸及び水素添加植物油から選択してもよい。

【0046】単位投薬の重量に言及される場合、このような重量は溶剤剤、キャリアベース、希釈剤、酸化防止剤、結合剤、溶剤剤及びあらゆるフィルムコーティングを含めた単位投薬量の重量を意味する。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 31/365	ADN	7475-4C		
C07D 309/30		6701-4C		

(12)

特開平4-243838

(72)発明者 チュング エエン ルイ
 アメリカ合衆国, 19446 ペンシルヴァニア,
 ア, ランスデール, ショーメイカー ウエ
 イ 423

(72)発明者 アーノルド ジェー, レプタ
 アメリカ合衆国, 66049 カンサス, ロー
 レンス, ヤナ ドライヴ 1208
 (72)発明者 エドワード エム, スコルニク
 アメリカ合衆国, 19096 ペンシルヴァニ
 ア, ウインウツド, ウイツクフィールド
 ロード 811